



DEUTSCHES  
PATENTAMT

②① Aktenzeichen: P 41 25 048.6  
②② Anmeldetag: 29. 7. 91  
④③ Offenlegungstag: 4. 2. 93

DE 41 25 048 A 1

⑦① Anmelder:  
Albrecht, Peggy, 5300 Bonn, DE

⑦④ Vertreter:  
Herrmann-Trentepohl, W., Dipl.-Ing., 4690 Herne;  
Kirschner, K., Dipl.-Phys.; Grosse, W., Dipl.-Ing.;  
Bockhorni, J., Dipl.-Ing., Pat.-Anwälte, 8000  
München

⑦② Erfinder:  
gleich Anmelder

⑤④ Arzneimittel mit verzögerter Freisetzung zur Behandlung von Periodontitis

⑤⑦ Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel mit verzögerter Freisetzung zur Behandlung von Periodontitis, das eine Matrix aus einem in schwach saurem pH-Bereich löslichen kationischen (Meth)Acylpolymer und einen Gehalt von 0,01 bis 10 Gewichtsprozent an anti-periodontitisch wirkendem Arzneimittel aufweist (keine Abbildung).

DE 41 25 048 A 1

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel mit verzögerter Freisetzung, das insbesondere für die Behandlung von Periodontitis geeignet ist.

Bei Periodontitis handelt es sich um eine entzündliche Mundschleimhauterkrankung, insbesondere im Bereich der Zahnwurzelhaut, die unbehandelt auf den Kieferknochen übergreifen und zum Zahnverlust führen kann. Bei dieser Erkrankung bilden sich regelmäßig Zahnfleischtaschen, in denen die Entzündung weitgehend unbeeinflusst von außen fortschreiten kann.

Die Behandlung von Periodontitis erfolgt topisch mit Hilfe von entzündungshemmenden Medikamenten. Üblicherweise wurden dazu antibakteriell eingestellte und entzündungshemmende Mundwässer verwandt, mit denen die Mundhöhle regelmäßig gründlich gespült werden mußte. Aufgrund der kurzen Einwirkungszeit und häufig auch nicht gründlich genug durchgeführten Anwendung wird eine solche Behandlungsweise inzwischen aber als unzureichend angesehen.

Die topische Anwendung von entzündungshemmenden und antibakteriell wirkenden Stoffen, wie Metronidazol, Oxytetracyclin und Chlorhexidin hat hier eine Besserung gebracht, jedoch besteht die Schwierigkeit darin, den entzündungshemmenden und antibakteriell wirkenden Wirkstoff für eine hinreichende Zeitdauer in Kontakt mit den entzündeten Stellen zu halten. Hierzu wurden arzneimittelgetränkte Polymerisate entwickelt, die in die durch die Entzündung gebildeten Zahnfleischtaschen eingeführt werden und sich dort langsam unter Freisetzung des Wirkstoffs zersetzen. Diese Behandlungsweise hat sich als gegenüber früheren Behandlungsarten überlegen erwiesen, weist aber immer noch Nachteile auf, wie nachstehend geschildert.

Die EP-A-04 04 558 beschreibt flüssige Polymerzusammensetzungen aus einem Acrylpolymer mit verzögerten Freisetzungseigenschaften, einem pharmazeutischen Wirkstoff und einem die Freisetzung regelnden Mittel, in der das Acrylpolymer mit verzögerten Freisetzungseigenschaften Eudragit L, S, RL und/oder RS ist. Als Wirkstoff für die Behandlung periodontaler Taschen wird kampfermodifiziertes Parachlorphenol genannt, das in eine Matrix der vorgenannten Polymerisate eingebracht wird.

Die als Polymerisate für diese Zwecke genannten Eudragit RS und RL sind nicht zersetzliche wasserunlösliche Polymethacrylatpolymere mit einem niedrigen Gehalt an quaternären Ammoniumgruppen. Eudragit L oder S sind anionische Copolymere auf Basis von Methacrylsäure und Methylmethacrylat, die aufgrund einer Modifikation mit einem hydrophilen Polymer zersetzlich sind und sich in Phosphatpuffer ab pH-Werten von 6,8 zersetzen.

Es hat sich herausgestellt, daß eine Periodontitis schubweise verläuft, wobei den häufig nur kurzzeitig andauernden Entzündungszuständen häufig entzündungsfreie Perioden folgen. Die wirkstoffhaltigen Polymerisate sind aber nicht geeignet, diesem periodischen Entzündungsverlauf zu folgen; sie geben ihren Wirkstoff konstant auch zu entzündungsfreien Zeiten ab und sind häufig erschöpft, wenn ein neuer Entzündungsschub einsetzt. Hierdurch wird zum einen — in der entzündungsfreien Zeit — zuviel Wirkstoff freigesetzt, zum anderen wird ein großer Teil der Entzündungsschübe vom Wirkstoff nicht erreicht.

Ziel der Erfindung ist daher die Bereitstellung einer Arzneimittelzubereitung mit verzögerter Freisetzung zur Behandlung von Periodontitis, die ihren Wirkstoff im wesentlichen während solcher Entzündungsschübe freisetzt.

Dieses Ziel wird mit einer Arzneimittelzubereitung der eingangs beschriebenen Art erreicht, die eine Matrix aus einem im schwach sauren pH-Bereich löslichen kationischen (Meth)Acrylpolymer mit einem Gehalt von 0,01 bis 10 Gewichtsprozent an anti-periodontitischem wirkendem Arzneimittel aufweist.

Der Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, daß sich im Bereich der periodontitischen Entzündungsherde der im Normalfall etwa neutrale pH-Wert der Mundhöhle von etwa 6,5 in den sauren Bereich hin verschiebt, wobei pH-Werte von etwa 6 erreicht werden. pH 6 ist aber der Wert, bei dem die erfindungsgemäß verwandten (Meth)Acrylatpolymerisate anfangen, sich unter Freisetzung des Wirkstoffs zu zersetzen. Dieser Freisetzungsprozeß ist bei den normalerweise in der Mundhöhle herrschenden pH-Werten von 6,5 bis 7,0 außerordentlich langsam und unbedeutend, beschleunigt sich aber mit abnehmendem pH-Wert. Bei pH-Werten von 5,5, wie sie in extremen Fällen an Entzündungsherden erreicht werden können, wird der Wirkstoff in relativ kurzer Zeit freigesetzt, so daß erwünscht hohe Wirkstoffkonzentrationen am Entzündungsherd erreicht werden können.

Das als Matrixmaterial verwandte Polymerisat besteht vorzugsweise aus einem kationischen (Meth)Acrylatesterpolymerisat, insbesondere einem kationischen Polymerisat von Dimethylaminoethylmethacrylat und neutralen Methacrylsäureestern, das von der Firma Röhm Pharma GmbH unter der Bezeichnung Eudragit E vertrieben wird. Nach den Angaben der Herstellerfirma ist dieses Polymerisat ab pH 5,5 in wäßrigen Lösungen voll löslich, es hat sich jedoch herausgestellt, daß die Lösungsvorgänge bereits bei pH-Werten von etwa 6,0 einsetzen und erst bei etwa pH 6,5 unbedeutend werden. Somit besitzt dieses kationische Polymerisat die für die Behandlung von Periodontitis benötigten Lösungseigenschaften. Es können aber auch andere (Meth)Acrylatesterpolymerisate eingesetzt werden, die über die entsprechenden Eigenschaften verfügen; dem Fachmann ist die Art und Weise ihrer Herstellung bekannt.

Die erfindungsgemäße Arzneimittelzusammensetzung enthält vorzugsweise 0,1 bis 5 Gewichtsprozent anti-periodontitisches wirkendes Arzneimittel. Solche Arzneimittel sind insbesondere Metronidazol, Oxytetracyclin und Chlorhexidin; es können aber auch andere entzündungshemmende und antibiotisch wirksame Wirkstoffe eingesetzt werden. Besonders bevorzugt ist der Wirkstoff Metronidazol, insbesondere in einer Konzentration von 0,5 bis 2,5 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gewicht an Matrixpolymer.

Die erfindungsgemäße Arzneimittelzubereitung wird als Filmstreifen in die Zahnfleischtasche eingelegt, wo sie sich, bedingt durch den vom Entzündungsprozeß hervorgerufenen sauren pH-Wert, unter Wirkstofffreisetzung auflöst. Der Filmstreifen verbleibt etwa 1 bis 2 Tage in der Zahnfleischtasche und hat sich dann aufgelöst. Dabei besteht der Vorteil, daß sich die Wirkstofffreisetzung in entzündungsfreien Perioden verlangsamt oder ganz zum Stillstand kommt, bei Entzündungsschüben aber wieder einsetzt und sich mit zunehmender Intensität

des Entzündungszustandes beschleunigt. Hierdurch werden mit zunehmender Entzündungsintensität zunehmende Wirkstoffkonzentrationen am Einwirkungsort erreicht.

Wie bereits geschildert, kann die erfindungsgemäße Arzneimittelzusammensetzung als Filmstreifen in die entzündeten Zahnfleischtaschen eingelegt werden. Denkbar ist aber auch das Auf- bzw. Einbringen einer Lösung der Matrix/Wirkstoffkombination in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise einem Alkohol, an oder in die entzündete Stelle, wo sich das Polymer anschließend verfestigt. Hierdurch können an den jeweils zu behandelnden Ort angepaßte Filme hergestellt werden.

Die Schichtdicke der Filme beträgt in der Regel etwa 0,05 bis 0,5 mm, vorzugsweise etwa 200 µm. Die zur Applikation verwendeten Filmstreifen sind etwa 2 mm breit und 10 mm lang und haben eine Masse von ca. 4,5 mg. Solche Filmstreifen werden in der Regel vom Zahnarzt eingelegt, können aber auch vom Patienten selbst gehandhabt werden.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen sind in erster Linie für die Behandlung von Periodontitis geeignet. Es versteht sich aber, daß solche Arzneimittelzubereitungen auch zur Behandlung anderer Entzündungen eingesetzt werden können, die sich durch ein ähnliches pH-Verhalten auszeichnen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen können übliche Arzneimittelzusatzstoffe enthalten sowie, im Fall der flüssig anzuwendenden Zubereitungen, Vernetzer oder Beschleuniger zur Förderung der Filmbildung.

Die Erfindung wird durch das nachstehende Beispiel bevorzugter Ausführungsformen näher erläutert.

#### Beispiel

I. 40,0 g Eudragit E (Firma Röhm Pharma GmbH), ein kationisches Polymerisat aus Dimethylaminoethylacrylat und anderen neutralen Methacrylsäureestern, werden unter Rühren in 100,0 ml Ethanol 99,5% gelöst. Es entsteht eine klare viskose Flüssigkeit.

II. In der Polymerlösung mit 40,0 g Eudragit E werden, bezogen auf das Polymergewicht verschiedene Mengen Metronidazol gelöst, wobei die Zubereitungen 1 bis 5 erhalten wurden:

Zubereitung 1 0,5 Gew.-% = 0,20 g Metronidazol  
Zubereitung 2 1,0 Gew.-% = 0,40 g Metronidazol  
Zubereitung 3 1,5 Gew.-% = 0,60 g Metronidazol  
Zubereitung 4 2,0 Gew.-% = 0,80 g Metronidazol  
Zubereitung 5 2,5 Gew.-% = 1,00 g Metronidazol

III. Die arzneistoffhaltige Polymerlösung wird auf einem ERICHSEN-Streichgerät bei einer Spaltbreite von 1000 µm ausgestrichen. Der entstehende Film wird 4h bei Raumluftfeuchte um 20,0°C getrocknet und anschließend gestanzt, woran sich eine weitere Trocknung von 24h bei Raumluftfeuchte (50 – 60%) und 20°C anschließt.

Das Freisetzungsverhalten der so erhaltenen Polymerfilme der Zubereitungen 1 bis 5 wurde in einem Körbchenmodell ermittelt, wobei die jeweils verwandten Filme eine Fläche von 5 cm<sup>2</sup> aufwiesen. Der pH-Wert der dabei verwandten Lösungen betrug jeweils 6,0 bzw. 5,5. Jede Zubereitung wurde in 6 Testläufen getestet, wobei die in den anliegenden Auftragungen wiedergegebenen gemittelten Werte (kumulierte prozentuale Freisetzung gegen die Zeit) erhalten wurden (E 0,5 bis E 2,5). Die Zahlenwerte sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt.

Tabelle 1

#### Kumulierte Freisetzung bei pH 6,0 (%)

Zeit/h	Zubereitung				
	1 E 0,5	2 E 1,0	3 E 1,5	4 E 2,0	5 E 2,5
1	9,0	9,3	9,2	12,1	11,1
2	15,3	18,4	18,6	21,3	21,9
4	27,9	36,1	38,5	32,6	45,8
6	41,1	55,5	57,3	55,0	69,0
8	53,0	74,5	77,2	77,8	94,1
24	101,7	98,9	95,7	96,8	97,9

Tabelle 2

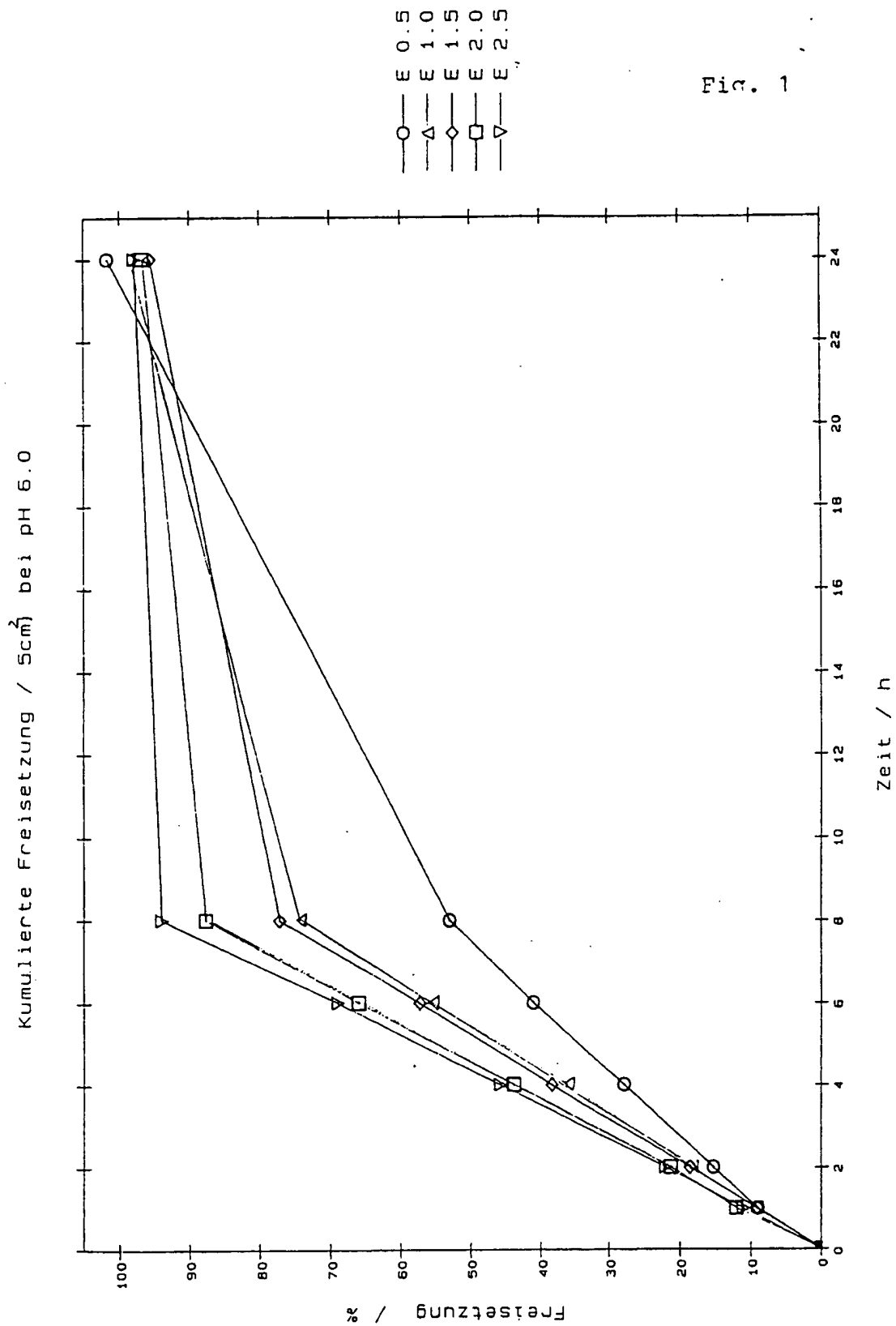
## Kumulierte Freisetzung bei pH 5,5 (%)

Zeit/h	Zubereitung				
	1 E 0,5	2 E 1,0	3 E 1,5	4 E 2,0	5 E 2,5
0,25	25,6	33,9	34,4	34,9	30,9
0,50	54,5	67,7	73,0	76,2	70,9
1,00	97,1	97,9	95,5	96,8	91,0
1,50	98,8	98,0	95,7	97,2	93,2
2,00	99,3	97,4	96,1	97,1	92,5

## Patentansprüche

1. Arzneimittel mit verzögerter Freisetzung zur Behandlung von Periodontitis, **gekennzeichnet durch** eine Matrix aus einem im schwach sauren pH-Bereich löslichen kationischen (Meth)Acrylpolymer und einem Gehalt von 0,01 bis 10 Gewichtsprozent an antiperiodontisch wirkendem Arzneimittel.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Matrixpolymer bei einem pH-Wert von etwa 6 löslich ist.
3. Arzneimittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymerisat ein kationisches Polymerisat von Dimethylaminoethylmethacrylat und anderen neutralen Methacrylsäureestern (Eudragit E) ist.
4. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, gekennzeichnet durch einen Gehalt von 0,1 bis 5 Gewichtsprozent Arzneimittel.
5. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Arzneimittel Metronidazol, Oxytetracyclin oder Chlorhexidin enthalten ist.
6. Arzneimittel nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt von 0,5 bis 2,5 Gewichtsprozent Metronidazol.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen



Kumulierte Freisetzung / 5cm<sup>2</sup> bei pH 5.5

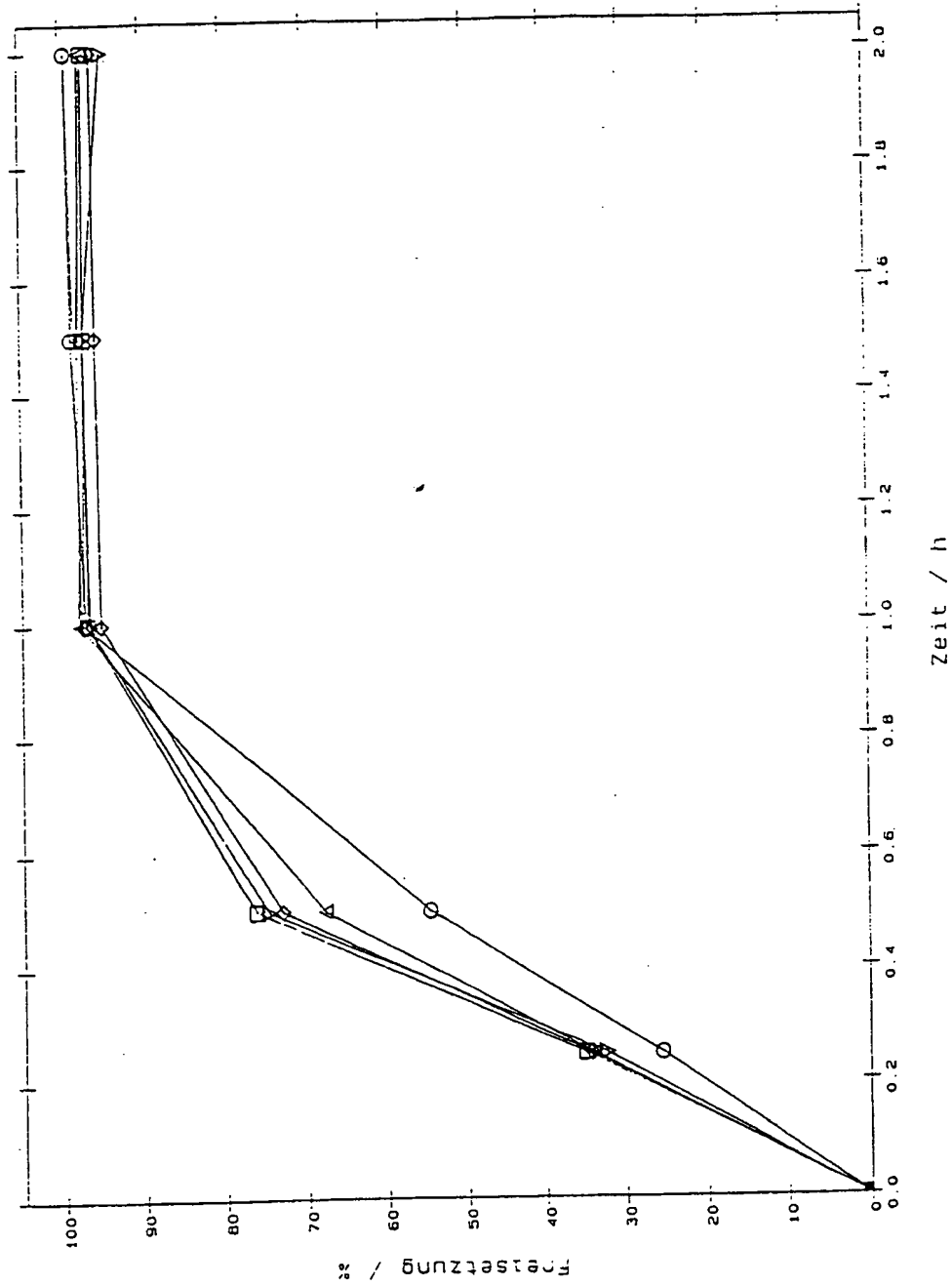


Fig. 2